

**Der Einfluß
parenteraler Magnesiumgaben auf
die Dickdarmmotilität**

von

Hilmar Leeder

aus

Gronau/Westfalen

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Der Einfluß parenteraler Magnesiumgaben auf die Dickdarmmotilität

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hilmar Leeder

aus

Gronau/Westfalen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 6. 1970

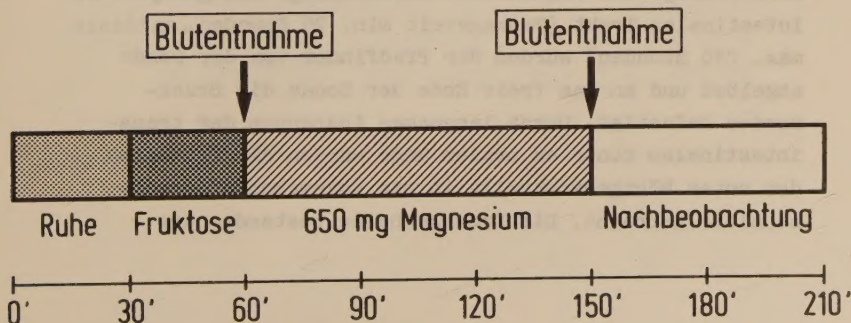
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
Ergebnisse	5
Diskussion	9
Zusammenfassung	13
Literaturverzeichnis	14
Lebenslauf	
Danksagung	

EINLEITUNG

Neuere Arbeiten weisen darauf hin, daß Konzentrationsänderungen der Serumelektrolyte, insbesondere von Ca^{++} und Mg^{++} die Dickdarmmotilität beeinflussen (11,12). Dabei besteht ein antagonistisches Verhalten von Ca - und Mg -Ionen (11,12). Bisher bekannte Arbeiten, die sich mit dem Einfluß von Serumelektrolyten auf die Dickdarmmotilität befassen, berichten lediglich über Motilitätsmessungen im Sigma- und Rectumbereich (11,12).

Die transintestinale Intubation ermöglicht es, Meßsonden auch im Colon ascendens und descendens zu placieren (31). Die vergleichende Messung in diesen Darmabschnitten ist deshalb interessant, weil verschiedene Autoren sowohl auf eine unterschiedliche Ruhemotilität als auch auf ein unterschiedliches motorisches Verhalten einzelner Darmabschnitte unter Pharmaka hingewiesen haben (1,6,15,17,27,29). Mit dieser Arbeit sollte geprüft werden, ob die von DÖRFLER und DÜCKER nachgewiesene Beeinflussung der Dickdarmmotilität durch Calcium und Magnesium im Sigma- und Rectumbereich auch im Colon ascendens und descendens besteht und ob an diesen beiden Meßstellen eine unterschiedliche Beeinflussung der Motilität durch Hypermagnesiämie vorliegt.



METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 14 Probanden (Durchschnittsalter 41,7 Jhr., min. 19 Jahre, max. 61 Jahre) mit nachfolgenden Erkrankungen durchgeführt: Ulcus duodeni (1), Ulcus ventriculi (2), Gastroduodenitis (1), chronisch persistierende Hepatitis (1), ausgeprägte Leberepithelverfettung (1), latente Tetanie (1), Pericarditis (1), andere internistische Leiden (5).

Die Motilitätsmessung erfolgte mittels der intraluminalen Manometrie. Die Drucksonden wurden durch die von Blankenhorn erstmals 1955 beschriebene und in der Folgezeit von Torsoli, Revignas und Ottenjann für den klinischen Gebrauch verbesserte transintestinale Intubation in das Colon ascendens und descendens gebracht.

Bei dieser Methode verschluckte die Versuchsperson einen Pfadfinder, der an einer pernasal eingeführten Sonde befestigt wird.

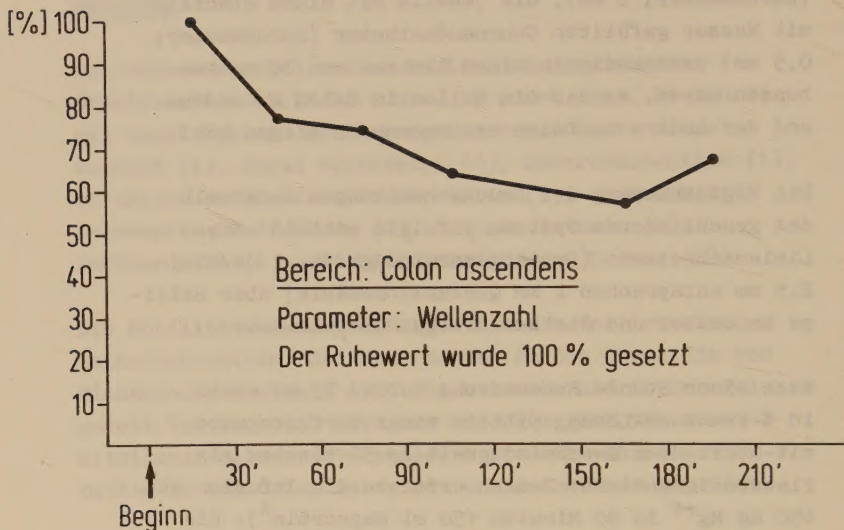
Die Sonde ist 4,5 m lang und 1,5 mm dick und besteht aus einem Polyvinylester. Es wurden zwei verschiedene Pfadfinder verwendet: ein 5 cm langer mit Schrotkörnern gefüllter Gummiballon mit einem Durchmesser von 15 mm sowie eine 3 cm lange mit Quecksilber gefüllte Kunststoffkapsel mit einem Durchmesser von 7 mm.

Nach Passage des Pfadfinders durch den ganzen gastrointestinalen Trakt (Passagezeit min. 25 Stunden, max. 240 Stunden) wurden der Pfadfinder von der Sonde abgelöst und an das freie Ende der Sonde die Drucksonden befestigt. Durch langsames Anspannen der transintestinalen Sonde am oralen Ende wurden die Drucksonden unter Röntgenkontrolle in die angegebenen Darmabschnitte gebracht. Die Druckkatheter bestanden aus

zwei kleinen, mit Wasser gefüllten Gummiballons (Durchmesser: 6 mm), die jeweils mit einem ebenfalls mit Wasser gefüllten Cournandkatheter (Durchmesser: 0,5 mm) endständig in einem Abstand von 30 cm verbunden waren, so daß ein Ballon im Colon ascendens und der andere im Colon descendens zu liegen kam.

Die Registrierung der Druckschwankungen innerhalb des geschlossenen Systems erfolgte mittels eines Linienschreibers (Papiergeschwindigkeit: 1 cm/min; 2,5 mm entsprechen 1 mm Quecksilbersäule) über Hellige Manometer und Statham Druckwandlerelemente.

Nach einer Stunde Ruhemessung wurden 15 ml einer 10 %-Fructose-Lösung mittels einer Perfusorpumpe mit konstanter Geschwindigkeit in 30 Minuten als Placebo infundiert. Danach erfolgte die Infusion von 650 mg Mg^{++} in 90 Minuten (50 ml Magnorbin^R). Die Perfusionsgeschwindigkeit entsprach der gleichen Geschwindigkeit, mit der die Fructose infundiert wurde. Zu Beginn und am Ende der Magnesiuminfusion wurde der Versuchsperson jeweils Venenblut entnommen zur Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Serum. Während der Registrierung der Dickdarmmotilität war der Proband angehalten, sich nicht zu bewegen, nicht zu sprechen und ruhig zu atmen. Er wurde während der Untersuchung ständig beobachtet. Jeder durch äußere Störungen hervorgerufene Ausschlag wurde gekennzeichnet und bei der Auswertung berücksichtigt.



Die Ergebnisse wurden nach folgenden Parametern
ausgewertet:

Wellenzahl:

Anzahl der druckaktiven Wellen, die in einem Zeitraum von 30 Minuten an beiden Meßpunkten registriert wurden.

Aktivitätsdauer in % der Meßzeit:
Gesamtdauer aller Wellen, die in einer Periode von 30 Minuten registriert wurden, ausgedrückt in % der Meßzeit. 30 Minuten wurden dabei 100 % gesetzt.

Mittlere Amplitude:

Arithmetisches Mittel der Amplituden aller in 30 Minuten registrierten Wellen.

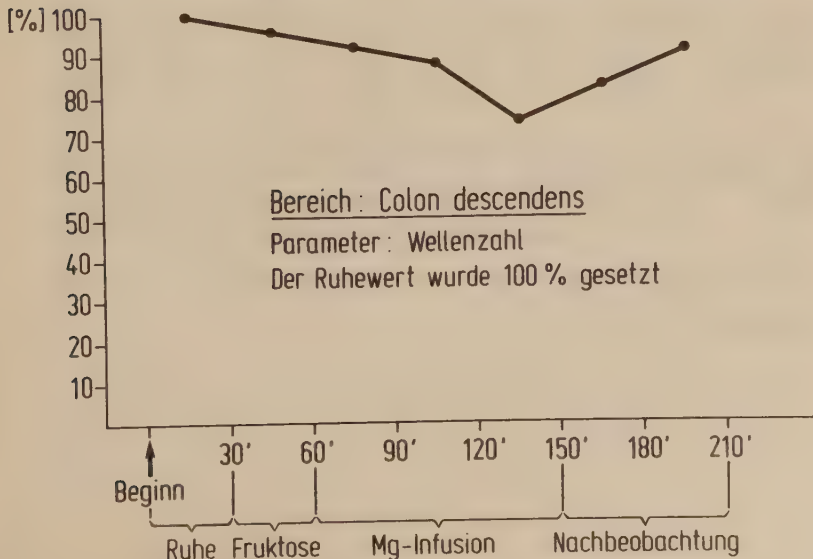
M o t i l i t ä t s i n d e x:

Produkt aus Aktivitätsdauer in % der Meßzeit und der mittleren Amplitude. Der Motilitätsindex ist ein Maß für die Intensität der Darmmotilität. Für die extrem kurze Dauer der Druckverlaufskurve nähert sich der Wert des Motilitätsindex dem Flächenintegral der Kurve.

Die Ergebnisse wurden nach dem Zeichen-Rangsummentest nach WILCOXON für Paardifferenzen statistisch ausgewertet. Wellenzahl, Aktivitätsdauer in % der Meßzeit, mittlere Amplitude und Motilitätsindex der Ruheperiode (30 min) wurden mit den entsprechenden Parametern der 30 min-Periode während der Fructoseinfusion, den 3 30-min-Perioden unter Magnesiumgabe sowie beiden 30-min-Perioden Nachbeobachtungsphase verglichen.

ERGEBNISSE

Unter der Magnesiuminfusion stieg die Magnesiumkonzentration im Plasma von durchschnittlich $1,84 \pm 0,63$ mval/l auf $4,22 \pm 1,16$ mval/l signifikant an ($p < 0,01$). Dabei änderte sich die Motilität im Bereich des Colon ascendens entsprechend der in der Tabelle 1 angegebenen Werte.



Es verminderte sich dabei die Wellenzahl in der 2. Halbstundenperiode unter der Magnesiuminfusion von durchschnittlich $16,8 \pm 19,6$ Wellen/ 30 Minuten auf $10,8 \pm 13,2$ ($p < 0,01$).

Die Aktivitätsdauer in % der Meßzeit nahm in der 3. Halbstundenperiode nach Beginn der Magnesiuminfusion von durchschnittlich $26,4 \pm 24,1$ auf $17,0 \pm 18,6$ ab ($p < 0,05$).

Für die mittlere Amplitude und den Motilitätsindex ergaben sich keine signifikanten Änderungen.

Parameter	R	F	MgI	MgII	MgIII	NI	NII
Wellenzahl	16,8 $\pm 19,6$ 12,5	13,1 $\pm 12,4$ 7,9	12,6 $\pm 11,7$ 7,4	10,8 $\pm 13,2$ 8,4 × × ×	10,3 $\pm 14,3$ 9,1 *	9,6 $\pm 12,1$ 8,1 ×	11,7 $\pm 17,0$ 12,2
Aktivitäts- dauer in % der Meßzeit	26,4 $\pm 24,1$ 16,2	23,0 $\pm 18,8$ 12,6	23,8 $\pm 18,6$ 12,5	20,3 $\pm 22,2$ 14,9	17,0 $\pm 18,6$ 12,5 ×	16,2 $\pm 17,8$ 11,9	15,9 $\pm 19,4$ 13,8
Mittlere Amplitude	6,7 $\pm 2,5$ 1,6	6,7 $\pm 3,6$ 2,3	6,3 $\pm 3,5$ 2,2	6,2 $\pm 3,7$ 2,4	5,7 $\pm 4,5$ 2,9	6,2 $\pm 3,9$ 2,6	6,4 $\pm 4,0$ 2,8
Motilitäts- index	200,9 $\pm 258,7$ 164,3	194,2 $\pm 214,5$ 136,3	179,2 $\pm 170,2$ 108,2	166,1 $\pm 237,0$ 150,6	148,6 $\pm 256,6$ 163,0	126,6 $\pm 167,7$ 112,7	132,9 $\pm 199,4$ 142,7

Tabelle 1

Tabelle 1: Mittelwert und Standardabweichung der für die Motilitätsmessung im Colon ascendens herangezogenen Parameter in den jeweiligen 30-Minuten-Perioden unter Ruhe (R), Fructoseinfusion (F), Magnesiuminfusion (Mg I, II, III) und in der Nachbeobachtungsphase (N I, II).

* * * $p < 0,01$

* * $p < 0,02$

* $p < 0,05$

Während der Fructose- und der anschließenden Magnesium-Infusion zeigten sich im Colon descendens keine signifikanten Änderungen in den angegebenen Parametern.

Parameter	R	F	Mg I	Mg II	Mg III	N I	N II
Wellenzahl	14,6 $\pm 11,3$ 6,5	14,0 $\pm 9,3$ 5,4	13,5 $\pm 11,6$ 6,7	13,0 $\pm 8,9$ 5,1	10,9 $\pm 9,1$ 5,2	12,0 $\pm 8,7$ 5,3	13,4 $\pm 15,2$ 9,7
Aktivitäts- dauer in % der Meßzeit	24,2 $\pm 15,4$ 8,9	25,2 $\pm 18,3$ 10,6	24,4 $\pm 18,4$ 10,6	26,9 $\pm 15,4$ 8,9	21,7 $\pm 20,6$ 11,9	25,1 $\pm 18,9$ 11,4	23,3 $\pm 19,5$ 12,4
Mittlere Amplitude	9,2 $\pm 5,9$ 3,4	9,2 $\pm 5,6$ 3,3	9,2 $\pm 4,2$ 2,5	9,4 $\pm 4,7$ 2,7	9,3 $\pm 5,2$ 3,0	8,5 $\pm 6,8$ 4,1	9,0 $\pm 6,2$ 3,9
Motilitäts- index	245,2 $\pm 243,5$ 140,6	300,4 $\pm 362,0$ 209,0	263,7 $\pm 277,8$ 160,4	298,7 $\pm 286,1$ 165,1	271,3 $\pm 346,5$ 200,1	309,5 $\pm 395,5$ 239,0	287,2 $\pm 306,8$ 194,9

Tabelle 2: Mittelwert und Standardabweichung der für die Motilitätsmessung im Colon descendens herangezogenen Parameter in den jeweiligen 30-Minuten-Perioden unter Ruhe (R), Fructoseinfusion (F), Magnesiuminfusion (Mg I, II, III) und in der Nachbeobachtungsphase (N I, II).

DISKUSSION

Bei der Besprechung der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß mit der von uns angewandten Meßmethode lediglich Druckschwankungen innerhalb des Ballons registriert wurden, die den intraluminalen Druckschwankungen entsprachen. Aus meßtechnischen Gründen werden deshalb von verschiedenen Arbeitsgruppen andere Methoden bevorzugt. Bei der Messung mit offenen Sonden wird angenommen, daß der intraluminale Druck direkt gemessen wird. Ein mögliches Verstopfen der Sonde wird durch eine langsame Dauerperfusion vermieden. Connell weist jedoch darauf hin, daß dennoch eine partielle Verlegung des Sondenlumens möglich ist. Mit den Sonden wird der Druck in der unmittelbaren Nähe der Öffnung gemessen. Es wird angenommen, daß man dadurch Informationen über örtliche Druckschwankungen erhält. Jedoch besteht auch die Möglichkeit, daß entfernte Druckschwankungen, die sich über das Cololumen fortsetzen, registriert werden (28).

Zudem ist die Druckempfindlichkeit von dem Lumendurchmesser abhängig (9, 30). Die von Farrar und Bernstein angegebene Messung mit druckintensiven radiotelemetrischen Kapseln weist den geringsten Störfaktor auf. Eine lokale Messung ist über einen längeren Zeitraum nicht möglich, da die Kapsel im Darm wandert und eine exakte Lagebestimmung schwer durchführbar ist. Große Ballons werden von den meisten Autoren abgelehnt. Sie wirken als Fremdkörper im Darm und stellen einen intensiven Motilitätsreiz dar.

Wir unternahmen unsere Versuche in Anlehnung an die Methodik von Connell, da dieser kleine wassergefüllte Ballons zur Messung von Druckschwankungen in einem größeren Darmlumen für am geeignetsten hält (6,7,8,9, 30). Mit dieser Methode werden nicht der tatsächliche Darminnendruck gemessen, sondern nur Druckschwankungen innerhalb des Ballons registriert (9,28,30).

Es werden jedoch auch isotone Kontraktionen (9,28,30) erfaßt, die zu keiner Erhöhung des Darminnendruckes führen, sondern lediglich der Propulsion des Darminhaltes dienen sollen (29,32). Deshalb wird durch die Druckmessung mit kleinen wassergefüllten Ballons die Summe der Darmaktivität besser zur Darstellung gebracht. Kleine Ballons üben auf die Motilität keinen Reiz aus. Durch die zur Placierung der Drucksonden verwandte transintestinale Sonde ist jedoch ein zusätzlicher Motilitätsreiz gegeben, der bei der Beurteilung unserer Ergebnisse berücksichtigt werden muß.

Die von uns mittels dieser Methode gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß die Aktivität in den Parametern Wellenzahl und Aktivitätsdauer in % der Meßzeit unter der Magnesiuminfusion im Colon ascendens signifikant abnimmt. Durch die vorausgehende Fructoseinfusion konnte gezeigt werden, daß die Infusion an sich keinen Einfluß auf die Motilität ausübt. Die Motilität im Colon descendens wurde unter der Magnesiuminfusion nicht signifikant geändert. Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Dörfler und Dücker fällt das unterschiedliche Verhalten einzelner Dickdarmabschnitte nach intravenösen Magnesiumgaben auf. Dörfler und Dücker fanden eine sicher signifikante Minderung der Motilität unter intravenösen Magnesiumgaben für das Sigmoid und Rectum. Für die unterschiedliche Beeinflussung der einzelnen Darmabschnitte haben wir keine Erklärung. Ob die transintestinale Sonde einen entsprechend starken Einfluß hat, ist unklar. Verschiedene Autoren weisen jedoch darauf hin, daß unter physiologischen Bedingungen, sowie unter Pharmaka ein unterschiedliches Verhalten einzelner Dickdarmabschnitte möglich ist. Connell konnte bei Druckmessungen mit kleinen wassergefüllten Ballons nachweisen, daß sich die mittlere Aktivitätsdauer des oberen Rectums nicht signifikant von der im Rectosigmoid oder Sigmoid unter-

scheidet (6). Die Amplitude der Kontraktionen dagegen ist im Rectum signifikant kleiner. Die Wellenfrequenz nimmt in den mehr caudal gelegenen Segmenten zu; gleichzeitig steigt die Aktivitätsdauer in % der Meßzeit (6). Diese Unterschiede stützen die Ansicht, daß eine funktionelle Trennung dieser Abschnitte besteht. Bei intraindividuellen Messungen schwankte unter gleichen Versuchsbedingungen jedoch die Aktivitätsdauer zwischen 10 und 90 % (6).

Im gesamten gastrointestinalen Trakt bestehen ausgeprägte regionale Unterschiede in der Reaktion auf Pharmaka. So reagieren z.B. der Magen, der obere Anteil des Duodenums und bis zu einem gewissen Grad das Colon weniger empfindlich auf Acetylcholin, als das distale Duodenum und der Dünndarm (1).

Bei Druckmessungen konnte nachgewiesen werden, daß Serotonin (5 - Hydroxytryptamin) die Motilität im Jejunum und Colon ascendens erhöht, im Quercolon und im Colon descendens dagegen stark herabsetzt (29). Für dieses gegensinnige Verhalten gibt es noch keine befriedigende Erklärung. Möglicherweise spielen Unterschiede in Anzahl und Typ der glatten Muskelfasern, sowie Konzentrationsunterschiede der Cholinesterasen und des Serotonins in den verschiedenen Regionen eine Rolle (15,27).

Die Wirkung von Magnesium auf spezifische Funktionen des Magen-Darm-Traktes ist weitgehend bekannt. Hypermagnesiämie hemmt sowohl die Basalsekretion als auch die durch Calcium stimulierte Sekretion des Magens. (30). Hohe Magnesiumdosen hemmen die Dünndarmmotorik des Meerschweinchens (39). Die erschlaffende Wirkung des Magnesiums auf die glatte Muskulatur ist bekannt (16,22,38,39)

und wird pharmakologisch durch folgende Reaktionsmechanismen erklärt.

1. Direkte Beeinflussung der Vorgänge an der neuromuskulären Endplatte und des Acetylcholinstoffwechsels.
2. Beeinflussung der zur Muskelkontraktion notwendigen chemischen Reaktionen.

Die Wichtigkeit des Magnesiums innerhalb des gesamten Stoffwechsels wird dadurch unterstrichen, daß die Serum-Magnesium-Konzentration in engeren Grenzen konstant gehalten wird, als andere Stoffe (38). Magnesium blockiert die neuromuskuläre Übertragung durch Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte (4,5,19,22,36,38,42) sowie durch Steigerung der Aktivität der Acetylcholinacetylase (17). Die Freisetzung von Acetylcholin wird im Sinne des reversiblen kompetitiven Antagonismus durch Calcium gesteigert (2,4,5,10,14,16,17,18,19,20,22,26,30,36,38,42).

Demnach kann ein neuromuskulärer Block durch Erhöhung der Magnesiumkonzentration oder durch Erniedrigung der Calciumkonzentration hervorgerufen werden (5,22). Der Mechanismus wird dadurch erklärt, daß Acetylcholin von Carriermolekülen freigesetzt wird, die Ca^{++} für ihre aktive Zusammensetzung benötigen.

Mg^{++} verdrängen die Ca^{++} aus dieser Verbindung und inaktivieren die Carriermoleküle (22). Die Wirkung von Magnesium auf die Acetylcholinfreisetzung ist vom K^+ - Serumspiegel abhängig (18). Des weiteren hemmen Mg^{++} die ATP-ase Aktivität des Myosins, die für den Abbau des ATP in der Muskelzelle und damit zur Gewinnung für die zur Kontraktion benötigten Energie notwendig ist (41). Ob die für den Ablauf dieser Reaktion notwendige Magnesiumkonzentration für das Colon ascendens und descendens unterschiedlich ist oder ob die Wirkung durch die lokale Konzentration anderer Ionen (wie von Calcium und Kalium bekannt ist) beeinflusst wird, ist unbekannt und bedarf weiterer Untersuchungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von infundiertem Magnesium (650 mg) auf die spontane Dickdarmmotilität des Menschen wurde an 14 Probanden mittels der intraluminalen Druckmessung untersucht. Im Colon ascendens nahm die Aktivität unter der Magnesiuminfusion in den Parametern Wellenzahl und Aktivitätsdauer in % der Meßzeit signifikant ab. Im Colon descendens dagegen wurde die Motilität durch Magnesium nicht signifikant verändert. Damit konnte gezeigt werden, daß der Dickdarm an zwei heterotopen Punkten auf Magnesium mit seiner motorischen Aktivität vollkommen verschieden reagiert, wie es auch bei anderen Pharmaka nachgewiesen werden konnte.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bennet, A. and E. Brian: A pharmacological study of the motility of the human gastro-intestinal tract. Gut 7,307, 1966.
2. Bohr, D.F.: Elektrolytes on smooth muscle contraction. Pharmakological Reviews 16,85, 1964.
3. Bücherl, E.S., F. Krück, W. Leppla, F. Scheler: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Pathophysiologie und Therapie, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1968.
4. Castillo, del, J. and B. Katz: The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. J. Physiol. 124,553, 1954.
5. Castillo, del, J. and L. Engbaek: The nature of the neuromuscular block produce by magnesium. J. Physiol. 124,370, 1954.
6. Connell, A.M.: The motility of the pelvic colon. 1 Motility in normals and in patients with asymptomatic duodenal ulcer. Gut.2,175, 1961.
7. Connell, A.M.: The motility of the pelvic colon. Part II: Paradoxial motility in diarrhoe and constipation. Gut. 3,342,
8. Connell, A.M., F. Avery Jones, E.N. Rowlands: Motility of the pelvic colon. Part 4: Abdominal pain associated with colonic hypermotility after meals. Gut 6, 105,
9. Connell, A.M.: Problems and methodology and interpretation and analysis of records. American J. of Digestive Diseases Vol. 13,5,397, 1968.
10. Deyhle, P., S. Miederer, R. Ottenjann: Der Einfluß akuter Hyperkalzämie auf die durch Hypermagnesiämie gehemmte Magensekretion. Klin. Wschr. im Druck, 1970.

11. Dörfler, P.: Über den Einfluß induzierter, akuter Hypermagnesiämie auf die Rectummotilität. Inauguraldissertation Erlangen, 1969.
12. Dücker, F.: Rectummotilität bei Hypercalcämie. Inauguraldissertation Erlangen, 1969.
13. Editorial: Magnesium metabolism
Brit. Med. J. 130, 1963, II.
14. Edman, K.A.P., H.O. Schild: Interactions of acetylcholine, adrenaline and magnesium with calcium in the contraction of the depolarized rat uterus. J. Physiol. 155, 10, 1961.
15. Fink, S., G. Fridman: The differential effect of drugs on the proximal and distal colon.
Amer. J. Med. 28, 534, 1960.
16. Gebhardt, K.H.: Das Magnesium und seine Bedeutung für die Klinik. Med. Klinik 1963, 30.
17. George, W.K., C.L. Haan: Magnesium, Calcium und Acetylcholine. Lancet II, 1173, 1962.
18. Gerhards, K.P., M. Röttcher, R.W. Straub: Wirkungen von Calcium und Magnesium auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am ruhiggestellten Darm. Pflügers Archiv, 279, 251, 1964.
19. Gerhards, K.P., M. Röttcher, R.W. Straub: Wirkungen von Ca- und Mg-Ionen auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin im Darm. Helvet.physiol.pharmakol. acta 21, 16, 1963.
20. Gerhards, K.P., M. Röttcher, R.W. Straub: Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am spontan aktiven Darm. Pflügers Archiv 279, 239, 1964.
21. Hauschild, F., V. Görisch: Einführung in die Pharmakologie und Arzneimittelverordnungslehre. VEB Georg Thieme Verlag Leipzig, 1968.

22. Hänze, S.: Der Magnesiumstoffwechsel. Physiologische Klinik, Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
23. Heaton, F.W., P. Fourman: Magnesium deficiency and hypocalcaemia in intestinal malabsorption. Lancet II, 50, 1962.
24. Holland, W.C., R.L. Klein, A.H. Briggs: Molekulare Pharmakologie. Einführung in die Grundlagen. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967.
25. Holtheimer, J.H., P. Riechert: Magnesiummangel bei Krankheiten des Magen-Darm-Traktes. Bartelsheimer/Heisig, Aktuelle Gastroenterologie, Beitrag 75, 1968.
26. Keidel, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967.
27. Kern, Fr., and T.P. Almy: The effects of acetylcholine and metacholine upon the human colon. J. Clin. Invest. 31, 555, 1962.
28. Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966.
29. Timothy, G.C., M.D. Murrell, G. Wangel, M.D. Donald, J. Deller: Intestinal motility in man. Effect of serotonin on intestinal motility in subjects with diarrhea and constipation. Gastroenterology Vol 51, 5, Part 1, 656, 1966.
30. Ottenjann, R.: Habilitationsschrift 1967 (Publicandum) 1967.
31. Ottenjann, R., P. Deyhle, F. Paul, O. Stadelmann: Die Sondierung des proximalen Colon. Endoscopy Vol 1, No. 2, July 1969.
32. Ottenjann, R.: Aktuelle Probleme der Obstipation. Third international congress October 11th - 13th 1968. Erlangen and Nuremberg.

33. Neil, S.P.: The correlation of the pressures in the human colon with the shape of the colonic limen as shown by cineradiography combined with simultaneous pressure recording. American Journal of Digestive Diseases 13, 468, 1968.
34. Neil, S.P., S.C. Truelove, G.M. Ardran, M. Tuckey: Segmentation and the localization of intraluminal pressures in the human colon with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula. Gastrointestinal Motility 54, Part 2, 778, 1968.
35. Parks, T.G., A.M. Connell: Motility studies in diverticular diseases of the colon. Part 1, 10, 534, 1969, Gut.
36. Roberts, D.V.: Calcium and magnesium administration in myasthenia gravis. Lancet II/62, 729, 1962.
37. Ruch-Patton: Physiology and Biophysics: Saunders Company 1965.
38. Simon, K.H.: Magnesium, Physiologie, Pharmakologie und Klinik. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1967.
39. Stille, G.: Zur pharmakologischen Wirkung des Magnesiums. Aus der pharmakologischen Abteilung der Nordmarkwerke. Arzneimittelforschung 5. Jahrgang.
40. Texter, E.C., Chou, Ch.-Ch., H.C. Laureta, G.R. Vantrappen: Physiology of the gastrointestinal tract. The C.V. Mosby Company Saint Louis 1968.

41. Texter, E.C.: Pressure and transit in the small intestine. Dig. Dis. Vol 13, No. 5, 444, 1968.
42. Toda, N.: Interaction between N, Ca, Mg, and vagal stimulation in the S-A node of the rabbit.
Am. J. Physiol. 212, 444, 1968.
43. Wallach, St., J.V. Bellavia, D.L. Reizenstein and Ph. J. Gamponia:
Tissue distribution and transport of electrolytes Mg^{28} and Ca^{47} in hypermagnesemia. Metab. Clin. Exp. 16, 451, 1967.
44. Wacker, W.E.C., A.F. Parisi: Magnesium Metabolism.
New.Engl.J.Med. 278, 12, 638, 1968.

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas, die freundliche und tatkräftige Hilfe bei der Arbeit sowie für seine wertvollen Anregungen danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Ottenjann sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. L. Demling, der die Arbeit großzügig und wohlwollend gefördert hat sowie Herrn Dr. med. P. Deyhle, der mich stets hilfsbereit unterstützte.

LEBENS LAUF

Am 16. November 1940 wurde ich in Gronau/Westfalen geboren. Von 1946 bis 1951 besuchte ich die dortige Volksschule. Nach der Übersiedlung nach Katzwang trat ich 1952 in die Oberrealschule mit Gymnasium in Schwabach ein. Nach 9 Jahren legte ich dort im Juli 1961 das Abitur für den naturwissenschaftlichen Zweig der Schule ab. Im Wintersemester 1961/62 begann ich mit dem Studium der Medizin und Zahnmedizin an der Universität Erlangen - Nürnberg, wo ich auch die naturwissenschaftliche Vorprüfung und die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Frühjahr 1968 legte ich an der Universität Erlangen - Nürnberg die ärztliche Prüfung ab.

Erlangen, März 1970

Hilmar Leeder

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
